

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LITAK 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg kladrybiny (2-CdA). Każda fiolka zawiera 10 mg kladrybiny w 5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

LITAK jest wskazany w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem LITAK powinno być podejmowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w chemioterapii nowotworów.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie w białaczce włochatokomórkowej obejmuje pojedynczy cykl podawania produktu LITAK w postaci zastrzyków podskórnych przez 5 kolejnych dni, w dawce dobowej 0,14 mg / kg masy ciała.

Nie zaleca się odchyień od opisanego dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Leczenie u pacjentów w podeszłym wieku należy ustalić indywidualnie i monitorować uważnie morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Wymagana jest indywidualna ocena ryzyka dla każdego przypadku (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek i wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu LITAK u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Podawanie produktu LITAK jest niewskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) albo z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wskaźnik Child–Pugh > 6) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku LITAK jest przeciwwskazane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Produkt LITAK jest dostarczany jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań. Zalecaną dawkę pobiera się bezpośrednio strzykawką i wstrzykuje się bez rozcieńczania jako wstrzyknięcie podskórne w bolusie. Produkt LITAK należy przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek i zmian barwy. Przed podaniem produkt LITAK należy ogrzać do temperatury pokojowej.

Samodzielne podawanie przez pacjenta

Produkt LITAK może być samodzielnie podawany przez pacjenta. Pacjenci muszą być odpowiednio poinstruowani i przeszkoleni. Szczegółowe instrukcje znajdują się w Ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) albo umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (wskaźnik Child–Pugh > 6) (patrz też punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu hamującym czynność szpiku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kładrybina jest lekiem przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym mogącym wywołać znaczne toksyczne działania niepożądane, takie jak mielo- i immunosupresja, długotrwała limfocytopenia, oraz zakażenia oportunistyczne. Pacjentów leczonych kładrybiną należy starannie monitorować w kierunku objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Zalecana jest szczególna ostrożność oraz ocena ryzyka/korzyści, gdy rozważane jest zastosowanie kładrybiny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, jawną niewydolnością lub naciekiem szpiku kostnego, uprzednio leczonych lekami mielosupresyjnymi, jak również u pacjentów z podejrzaną lub jawną niewydolnością nerek lub wątroby. Pacjentów z czynnym zakażeniem należy leczyć z powodu towarzyszącej choroby przed wdrożeniem leczenia kładrybiną. Pomimo że, przed leczeniem kładrybiną, generalnie nie zaleca się profilaktyki przeciwnieinfekcyjnej, może ona być korzystna u pacjentów z upośledzeniem czynności układu odpornościowego lub u pacjentów z wcześniej występującą agranulocytozą.

W przypadku wystąpienia ciężkiej toksyczności, lekarz powinien wziąć pod uwagę opóźnienie lub przerwanie podawania produktu leczniczego aż do ustąpienia poważnych powikłań. W przypadku zakażeń należy podjąć wymagane leczenie antybiotykowe.

Zaleca się, aby pacjenci przyjmujący kładrybinę otrzymywali naświetlane produkty krwiopochodne/składniki krwi zawierające komórki krwi, aby zapobiec wystąpieniu reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Transfusion-related graft-versus-host disease* - Ta-GVHD).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. PML)

Po podawaniu kładrybiny obserwowano przypadki PML, w tym prowadzące do zgonu. Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię notowano od 6 miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia kładrybiną. W niektórych z tych przypadków stwierdzano ich związek z długotrwałą limfopenią. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów, u których dojdzie do pojawienia się nowych lub pogorszenia już występujących podmiotowych lub przedmiotowych objawów neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych.

Sugerowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizę płynu mózgowo-rdzeniowego pod względem zawartości DNA wirusa JC (ang. JCV) metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku zakażenia JCV. Ujemny wynik badania PCR JCV nie wyklucza PML. Jeśli nie będzie możliwe postawienie alternatywnego rozpoznania, może być uzasadnione wykonanie dodatkowych badań kontrolnych i oceny. Jeśli u pacjenta podejrzewa się PML, nie należy go dalej leczyć kładrybiną.

Nowotwory wtórne

Tak jak w przypadku innych analogów nukleozydowych, leczenie kładrybiną wiąże się z zahamowaniem czynności szpiku kostnego oraz silną i długotrwałą immunosupresją. Leczenie tymi lekami związane jest z występowaniem wtórnych nowotworów. U pacjentów z białaczką włochatokomórkową mogą wystąpić nowotwory wtórne. Częstość ich występowania jest bardzo zmienna i wynosi od 2% do 21%. Maksymalne ryzyko wystąpienia jest obserwowane po 2 latach od chwili rozpoznania, z medianą pomiędzy 40 a 66 miesiącami. Skumulowane częstości wystąpienia drugiego nowotworu wynoszą: 5%, 10–12% i 13–14% po odpowiednio 5, 10 i 15 latach od rozpoznania białaczki włochatokomórkowej. Po leczeniu kładrybiną częstość drugiego nowotworu wynosi 0–9,5% w średnim okresie obserwacji 2,8–8,5 lat. Częstość drugiego nowotworu po leczeniu produktem LITAK wynosiła 3,4% u wszystkich 232 pacjentów z białaczką włochatokomórkową leczonych w ciągu 10 lat. Największa częstość występowania drugiego nowotworu po leczeniu produktem LITAK wynosiła 6,5% po medianie obserwacji trwającej 8,4 roku. Dlatego pacjenci leczeni kładrybiną powinni być regularnie monitorowani.

Toksyczność hematologiczna

W czasie pierwszego miesiąca po leczeniu zahamowanie czynności szpiku jest najbardziej widoczne i mogą być wymagane przetoczenia produktów czerwonych krwinek lub płytek. Pacjenci z objawami załamania czynności szpiku kostnego powinni być leczeni ostrożnie, gdyż należy się spodziewać dalszego zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne u pacjentów z czynnymi bądź spodziewanymi zakażeniami. Ryzyko ciężkiej mielotoksyczności i długotrwałej immunosupresji wzrasta u pacjentów z białaczkowymi naciekami szpiku kostnego lub leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi. W tych przypadkach jest wymagane zmniejszenie dawki leku i regularne monitorowanie pacjentów. Pancytopenia zazwyczaj jest odwracalna, natomiast intensywność aplazji szpiku kostnego jest zależna od dawki. Zarówno podczas leczenia, jak i przez 6 miesięcy po leczeniu kładrybiną należy się spodziewać zwiększonej częstości występowania zakażeń oportunistycznych. Podstawowe znaczenie ma uważne i regularne monitorowanie obrazu krwi obwodowej zarówno podczas leczenia, jak i w okresie 2 do 4 miesięcy po leczeniu kładrybiną w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych i wynikających z nich powikłań (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zakażenia, hemoliza lub krwawienia), oraz w celu badania poprawy hematologicznej. U pacjentów leczonych z powodu białaczki włochatokomórkowej często występuje gorączka o nieznanej przyczynie, która zazwyczaj jest obserwowana w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia. Przyczynę gorączki należy zbadać używając odpowiednich testów laboratoryjnych i radiologicznych. Z udokumentowanym zakażeniem jest związanych mniej niż jedna trzecia przypadków gorączki. W przypadku gorączki związanej z zakażeniami lub agranulocytozą, wskazane jest leczenie antybiotykami.

Niewydolność nerek i wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu LITAK u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Doświadczenie kliniczne jest bardzo ograniczone i bezpieczeństwo stosowania produktu LITAK u tych pacjentów nie zostało dobrze zbadane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

U pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzewaną niewydolnością nerek lub wątroby konieczna jest ostrożność podczas leczenia. U wszystkich pacjentów leczonych produktem LITAK jest zalecane okresowe badanie czynności nerek i wątroby w miarę potrzeby klinicznej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku należy ustalić indywidualnie i monitorować uważnie zarówno morfologię krwi, jak i czynność nerek i wątroby. Konieczna jest indywidualna ocena ryzyka dla każdego przypadku (patrz punkt 4.2).

Zapobieganie zespołowi rozpadu guza

U chorych z dużą masą nowotworu należy, w celu kontroli stężeń kwasu moczowego w surowicy, 24 godziny przed rozpoczęciem chemioterapii, wdrożyć profilaktyczne leczenie allopurinolem wraz z adekwatnym lub zwiększonym nawadnianiem. Zaleca się dobową dawkę doustną 100 mg allopurinolu przez 2 tygodnie. W przypadku kumulacji kwasu moczowego w surowicy, przekraczającej granicę normy, można zwiększyć dawkę allopurinolu do 300 mg/dobę.

Płodność

Mężczyzn leczonych kładrybiną należy poinstruować, aby nie spłodzili dziecka przez sześć miesięcy po leczeniu oraz aby zasięgnęli porady na temat możliwości pobrania przed leczeniem nasienia do przechowywania w stanie zamrożonym z uwagi na możliwą bezpłodność z powodu leczenia kładrybiną (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na potencjalny wzrost toksyczności hematologicznej i zahamowania czynności szpiku kostnego, nie wolno stosować kładrybiny równocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym. Nie obserwowano wpływu kładrybiny na aktywność innych leków przeciwnowotworowych *in vitro* (np. doksorubicyna, winkrystyna, cytarabina czy cyklofosfamid) ani *in vivo*. Jednak jedno badanie *in vitro* uwidoczniło oporność krzyżową pomiędzy kładrybiną a iperytem azotowym (chlormetyną); jeden z autorów opisał także reakcję krzyżową *in vivo* z cytarabiną bez zmniejszenia aktywności.

Z uwagi na podobny metabolizm wewnątrzkomórkowy, możliwa jest oporność krzyżowa z innymi analogami nukleozydowymi, takimi jak fludarabina lub 2'-deoksykoformycyna. Dlatego jednoczesne podawanie analogów nukleozydowych z kładrybiną nie jest zalecane.

Wykazano, że kortykosteroidy zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, gdy są stosowane w połączeniu z kładrybiną, i nie należy ich stosować w leczeniu równoczesnym z kładrybiną.

Ponieważ mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi podlegającymi fosforylacji wewnątrzkomórkowej, takimi jak leki przeciwwirusowe, lub inhibitorami wychwytu adenozyiny, nie zaleca się równoczesnego stosowania ich z kładrybiną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kładrybina stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Badania na zwierzętach oraz badania *in vitro* na liniach komórek ludzkich wykazały własności teratogenne i mutagenne kładrybiny. Kładrybina jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia kładrybiną i do 6 miesięcy po ostatniej dawce kładrybiny. W przypadku zajścia pacjentki w ciążę podczas leczenia kładrybiną należy poinformować pacjentkę o istniejącym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Ograniczone dane z opisów przypadków wykazały, że kładrybina przenika do mleka ludzkiego. Ilość nie jest jeszcze dokładnie ustalona. Z uwagi na potencjalne ciężkie działania niepożądane u dzieci karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia kładrybiną i do 6 miesięcy po ostatniej dawce kładrybiny.

Płodność

Nie badano wpływu kladrybiny na płodność zwierząt. Jednak badanie toksyczności przeprowadzone na małpach cynomolgus wykazało, że kladrybina hamuje dojrzewanie komórek szybko dzielących się, włącznie z komórkami jąder. Działanie na płodność ludzi nie jest znane. Należy się spodziewać, że leki przeciwnowotworowe, takie jak kladrybina, działające na DNA, RNA i syntezę białek, mogą wywierać niepożądane działania na gametogenezę u ludzi (patrz punkt 5.3).

Mężczyzn leczonych kladrybiną należy poinstruować, aby nie spłodzili dziecka przez sześć miesięcy po leczeniu oraz aby zasięgnęli porady na temat możliwości pobrania przed leczeniem nasienia do przechowywania w stanie zamrożonym z uwagi na możliwą bezpłodność z powodu leczenia kladrybiną (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt LITAK wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych z potencjalnym wpływem na sprawność (np. senności, bardzo często, lub zawrotów głowy, które mogą wystąpić z powodu anemii, która jest bardzo częsta) należy poinstruować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bardzo częste działania niepożądane — obserwowane w czasie trzech najbardziej istotnych badań klinicznych kladrybiny, przeprowadzonych u 279 pacjentów leczonych z powodu różnych wskazań oraz u 62 pacjentów leczonych z powodu białaczki włochatokomórkowej (HCL) — obejmowały mielosupresję, szczególnie ciężką neutropenię {41% (113/279), HCL 98% (61/62)}, ciężką trombocytopenię {21% (58/279), HCL 50% (31/62)} oraz ciężką anemię {14% (21/150), HCL 55% (34/62)}, a także ciężką immunosupresję/limfocytopenię {63% (176/279), HCL 95% (59/62)}, zakażenia {39% (110/279), HCL 58% (36/62)} i gorączkę (do 64%).

Gorączka z ujemnymi wynikami posiewów po leczeniu kladrybiną występuje u 10–40% pacjentów z białaczką włochatokomórkową i jest rzadko obserwowana u pacjentów z innymi chorobami nowotworowymi. Wysypki skórne (2–31%) opisywano głównie u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze o znanej zdolności wywoływania wysypek (antybiotyki oraz/lub allopurinol). W trakcie leczenia kladrybiną obserwowano działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak nudności (5–28%), wymioty (1–13%) oraz biegunka (3–12%), podobnie jak uczucie zmęczenia (2–48%), ból głowy (1–23%) i zmniejszenie łaknienia (1–22%). Kladrybina nie powinna wywoływać wypadania włosów; obserwowano łagodne i przemijające wypadanie włosów przez kilka dni u 4/523 pacjentów podczas leczenia, jednak objaw ten nie był jednoznacznie związany z kladrybiną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Obserwowane objawy niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość objawów określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ciężkość objawów określono w tekście poniższej tabeli.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenia* (np. zapalenie płuc*, posocznica*)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często: nowotwory wtórne* Rzadko: zespół lizy guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: pancytopenia/mielosupresja*, neutropenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia Niezbędnie często: niedokrwistość hemolityczna* Rzadko: hipereozynofilia Bardzo rzadko: skrobiawica
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: immunosupresja* Rzadko: choroba <i>graft-versus-host</i> *
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zmniejszenie łaknienia Niezbędnie często: kacheksja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy Często: bezsenność, lęk Niezbędnie często: senność, parestezje, letarg, polineuropatia, splątanie, ataksja Rzadko: udar mózgu, zaburzenia układu nerwowego, takie jak zaburzenia połykania i mowy Bardzo rzadko: depresja, drgawki padaczkowe
Zaburzenia oka	Niezbędnie często: zapalenie spojówek Bardzo rzadko: zapalenie powiek
Zaburzenia serca	Często: tachykardia, szmer sercowy, niedociśnienie, krwawienie z nosa, niedokrwienie mięśnia sercowego* Rzadko: niewydolność serca, migotanie przedsionków, niewyrównana niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe:	Bardzo często: plamica Często: wybroczyny, krwawienia* Niezbędnie często: zapalenie żyły
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często: nieprawidłowe odgłosy oddechowe, nieprawidłowe odgłosy osłuchowe, kaszel Często: płytki oddech, nacieki śródmiąższowe w płucach — zwykle spowodowane zakażeniem, zapalenie błon śluzowych Niezbędnie często: zapalenie gardła Bardzo rzadko: zatory płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: nudności, wymioty, zaparcia, biegunka Często: ból brzucha, wzdęcie Rzadko: niedrożność jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: odwracalne i najczęściej łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz Rzadko: niewydolność wątroby Bardzo rzadko: zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: wysypka, ograniczona osutka, nadmierna potliwość Często: świąd, ból skórny, rumień, pokrzywka Rzadko: zespół Stevens–Johnsona/zespół Lyella
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból mięśni, ból stawów, zapalenie stawów, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie Często: obrzęk, złe samopoczucie, ból

* patrz część opisowa poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane niehematologiczne

Działania niepożądane niehematologiczne mają na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane. Leczenie nudności lekami przeciwwymiotnymi zazwyczaj nie jest konieczne. Reakcje niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej są najczęściej łagodne lub umiarkowane i przemijające, zazwyczaj ustępują w ciągu 30 dni.

Morfologia

Ponieważ pacjenci z czynną białaczką włochatokomórkową najczęściej mają małe wartości wyników morfologii, szczególnie zaś małą liczbę neutrofili, w ponad 90% przypadków występuje ciężka neutropenia ($< 1,0 \times 10^9/l$). Zastosowanie czynników wzrostu linii szpiku nie powoduje poprawy liczby neutrofili ani nie zmniejsza częstości występowania gorączki. Ciężkie trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) obserwowano u około 20–30% wszystkich pacjentów. Należy się spodziewać limfocytopenii trwającej kilka miesięcy oraz immunosupresji ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Odtworzenie cytotoksycznych limfocytów T i naturalnych komórek-zabójców występuje w ciągu 3 do 12 miesięcy. Całkowite odtworzenie komórek T-helper i limfocytów B występuje najpóźniej po 2 latach. Kładrybina powoduje ciężkie i przedłużone zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ oraz CD8+. Obecnie nie są znane dane o możliwych długookresowych skutkach tej immunosupresji.

Zakażenia

Obserwowano rzadko przypadki ciężkich, długotrwałych limfocytopenii, które jednak nie wiązały się z późnymi powikłaniami zakaźnymi. Bardzo częstymi ciężkimi powikłaniami (w niektórych przypadkach skutkującymi zgonem) są zakażenia oportunistyczne (np. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, wirusy *Herpes*, *Cytomegalovirus* oraz prątki atypowe). Zakażenia występują u 40% pacjentów leczonych produktem LITAK w dawce 0,7 mg / kg masy ciała na cykl leczenia. Zwykle są one cięższe niż zakażenia obserwowane u 27% wszystkich pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę 0,5 mg / kg masy ciała na cykl. Czterdzieści trzy procent pacjentów z białaczką włochatokomórkową doświadcza powikłań zakaźnych po standardowym schemacie dawkowania leku. Jedna trzecia tych zakażeń to przypadki ciężkie (np. posocznica, zapalenie płuc). Zgłoszono co najmniej 10 przypadków ostrej niedokrwistości hemolitycznej pochodzenia autoimmunologicznego. U wszystkich pacjentów uzyskano korzystny wynik leczenia kortykosteroidami.

Rzadkie ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane, takie jak niedrożność jelit, ciężka niewydolność wątroby, niewydolność nerek, niewydolność serca, migotanie przedsionków, niewyrównana niewydolność serca, udar mózgu, zaburzenia układu nerwowego, takie jak zaburzenia połykania i mowy, zespół lizy nowotworu z ostrą niewydolnością nerek, choroba „graft-versus-host disease” (GVHD) związana z przetoczeniem, zespół Stevens–Johnsona / zespół Lyella (martwica toksyczno–rozplywna naskórka), niedokrwistość hemolityczna oraz eozynofilia (z wysypką rumieniową, świądem i obrzękiem twarzy), są rzadkie.

Skutek śmiertelny

Większość przypadków zgonów związanych z podawaniem produktu leczniczego wynika z powikłań zakaźnych. Pozostałe przypadki powikłań ze skutkiem śmiertelnym obserwowane z związku z chemioterapią produktem LITAK to nowotwory wtórne, zawały mózgowe i sercowo–naczyniowe, choroba graft-versus-host spowodowana przez liczne przetoczenia nienapromienianej krwi, oraz zespół lizy guza z hiperurykemią, kwasicą metaboliczną i ostrą niewydolnością nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Często obserwowane objawy przedawkowania to nudności, wymioty, biegunka, ciężkie załamanie czynności szpiku kostnego (z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią i agranulocytozą), ostra niewydolność nerek i nieodwracalna toksyczność neurologiczna (niedowład kończyn dolnych/ niedowład czterokończynowy), zespół Guillain–Barré’go oraz zespół Brown–Séquard’a. Ostre nieprzemijające objawy neuro- i nefrotoksyczności obserwowano u pojedynczych pacjentów leczonych dawką 4-krotnie (lub więcej razy) większą niż dawka zalecana w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

Nie istnieje specyficzna odtrutka. W skład leczenia przedawkowania kladrybiny wchodzi: natychmiastowe zaprzestanie podawania leku, uważna obserwacja oraz wdrożenie odpowiednich środków podtrzymujących (przetoczenia krwi, dializa, hemofiltracja, leczenie przeciwinfekcyjne itd.). Pacjenci, którzy otrzymali zbyt dużą dawkę kladrybiny, powinni podlegać monitorowaniu hematologicznemu przez co najmniej cztery tygodnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi purynowe, kod ATC: L01BB04

Kladrybina jest nukleozydem purynowym o działaniu antymetabolitu. Pojedyncza substytucja atomu wodoru w miejsce atomu chloru w pozycji 2 odróżnia kladrybinę od jej substancji macierzystej 2'-deoksyadenozyny i powoduje odporność cząsteczki na deaminację przez deaminazę adenozynową.

Mechanizm działania

Kladrybina jest prolekiem wchłanianym szybko przez komórki po podaniu pozajelitowym, ulegającym fosforylacji wewnątrzkomórkowej do czynnego nukleotydu 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę deoksycytydynową (dCK). Nagromadzenie aktywnej CdATP jest obserwowane głównie w komórkach w dużej aktywności dCK i niewielkiej aktywności deoksynukleotyduazy, szczególnie w limfocytach i innych komórkach układu krwiotwórczego. Cytotoksyczność kladrybiny jest zależna od dawki. Tkanki niehematologiczne pozostają prawdopodobnie nienaruszone, co wyjaśnia niewielką częstość działań toksycznych pozaszpikowych kladrybiny.

W odróżnieniu od innych analogów nukleozydowych, kladrybina jest toksyczna dla komórek szybko dzielących się oraz dla komórek w stanie spoczynku. Nie obserwowano działań cytotoksycznych kladrybiny w liniach komórkowych guzów litych. Mechanizm działania kladrybiny przypisuje się włączaniu CdATP do łańcuchów DNA: synteza nowego DNA w komórkach dzielących się ulega zablokowaniu, a mechanizm naprawy DNA jest hamowany, co skutkuje nagromadzeniem pęknięć łańcucha DNA i zmniejszeniem stężenia NAD (dinukleotydu nikotynamidoadeninowego) oraz ATP nawet w komórkach spoczynkowych. Ponadto, CdATP hamuje reduktazę rybonukleotydu, enzym odpowiedzialny za przekształcanie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów. Śmierć komórki następuje w wyniku utraty energii i apoptozy.

Skuteczność kliniczna

W badaniu klinicznym z produktem LITAK podawanym podskórnie leczeniu poddano 63 pacjentów z białaczką włochatokomórkową (33 pacjentów nowo zdiagnozowanych i 30 pacjentów z nawracającą lub postępującą chorobą). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 97% z długotrwałą remisją, z 73% pacjentów w całkowitej remisji po okresie obserwacji wynoszącym cztery lata.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kladrybina wykazuje całkowitą biodostępność po podaniu pozajelitowym; średnie pole pod krzywą stężenia w osoczu względem czasu (AUC) uzyskane po ciągłej lub przerywanej infuzji dwugodzinnej jest porównywalne z wartością AUC po wstrzyknięciu podskórnym.

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu podskórnym w bolusie dawki kladrybiny 0,14 mg/kg, maksymalne stężenie osoczowe $C_{\max}$ wynoszące 91 ng/ml jest osiągane zwykle już po 20 minutach. W innym badaniu, oceniającym dawkę 0,10 mg / kg masy ciała / dobę, maksymalne stężenie osoczowe $C_{\max}$ po ciągłej infuzji dożylniej wynosiło 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 godzin), w porównaniu do 51 ng/ml po wstrzyknięciu podskórnym w bolusie ($t_{\max}$: 25 minut).

Stężenia wewnątrzkomórkowe kladrybiny przewyższają jej stężenia w osoczu od 128 do 375 razy.

Średnia objętość dystrybucji kladrybiny wynosi 9,2 l/kg. Wiązanie kladrybiny przez białka osocza wynosi średnio 25%, z szerokim zakresem zmienności osobniczej (5–50%).

Metabolizm

Prekursor leku kladrybina jest metabolizowany wewnątrzkomórkowo, głównie przez kinazę deoksycytidynową do 5'-monofosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny, dalej ulegającego fosforylacji do difosforanu przez kinazę nukleozydomonofosforanową oraz do metabolitu czynnego 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę nukleozydodifosforanową.

Eliminacja

Badania farmakokinetyki u ludzi wykazały, że krzywa stężeń osoczowych kladrybiny jest zgodna z modelem 2- lub 3-kompartментowym z okresami półtrwania α i β wynoszącymi średnio odpowiednio 35 minut i 6,7 godziny. Końcowy okres półtrwania w osoczu $t_{1/2}$ wynosił 7–10 godzin po ciągłej infuzji dożylniej przez 7 dni (0,10 mg / kg masy ciała / dobę) i wynosił średnio 19,5 godziny po przerywanej infuzji dożylniej 2-godzinnej w pięciu kolejnych dniach (0,14 mg / kg masy ciała / dobę). Dwuwykładniczy spadek stężenia kladrybiny w surowicy po podskórnym podaniu w bolusie jest porównywalny do parametrów eliminacji po infuzji dożylniej 2-godzinnej z początkowym i końcowym okresem półtrwania wynoszącymi odpowiednio 2 godziny i 11 godzin. Czas retencji wewnątrzkomórkowej nukleotydów kladrybiny *in vivo* jest wyraźnie dłuższy w porównaniu do czasów retencji w osoczu: W komórkach białaczkowych stwierdzano okresy półtrwania $t_{1/2}$ wynoszące początkowo 15 godzin i dalej ponad 30 godzin.

Kladrybina podlega eliminacji głównie poprzez nerki. Wydalanie nerkowe niezmetyabolizowanej kladrybiny zachodzi w ciągu 24 godzin i wynosi odpowiednio 15% i 18% dawki podanej w 2-godzinnej infuzji dożylniej i po podaniu podskórnym. Los pozostałej części produktu leczniczego nie jest znany. Średni klirens osoczowy wynosi 794 ml/min po infuzji dożylniej i 814 ml/min po podaniu podskórnym w bolusie dawki 0,10 mg / kg masy ciała / dobę.

Populacje specjalne

Niewydolność nerek i wątroby

Nie prowadzono dotąd badań nad stosowaniem kladrybiny u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby (patrz też punkt 4.2 i punkt 4.4). Dane kliniczne są bardzo ograniczone i bezpieczeństwo stosowania produktu LITAK nie zostało dobrze zbadane. Stosowanie produktu LITAK jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek albo z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci

Stosowanie produktu LITAK u dzieci nie było dotychczas badane (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest niewiele. Leczenie u osób w podeszłym wieku należy ustalić indywidualnie i monitorować uważnie zarówno morfologię krwi, jak i czynność nerek i wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kladrybina wykazuje umiarkowaną toksyczność ostrą u myszy; dawka LD₅₀ wynosi 150 mg/kg po podaniu dootrzewnowym.

W badaniach oceniających ciągłą infuzję dożylną trwającą 7 do 14 dni u małp cynomolgus, narządami docelowymi były: układ odpornościowy ($\geq 0,3$ mg/kg/dobę), szpik kostny, skóra, błony śluzowe, układ nerwowy oraz jądra ($\geq 0,6$ mg/kg/dobę) i nerki (≥ 1 mg/kg/dobę). O ile nie dochodziło do zgonu, wyniki wskazywały, że działania te w większości były powoli odwracalne po zaprzestaniu podawania.

Kladrybina wykazuje działanie teratogenne u myszy (w dawkach 1,5–3,0 mg/kg/dobę, podawanych pomiędzy 6. a 15. dniem ciąży). Obserwowano działania na kostnienie mostka przy dawkach 1,5 oraz 3,0 mg/kg/dobę. Obserwowano także zwiększoną resorpcję, zmniejszenie urodzeniowej masy ciała żywego potomstwa, zmniejszoną masę ciała płodów oraz wzrost częstości malformacji płodowych w zakresie głowy, tułowia i kończyn po dawkach wynoszących 3,0 mg/kg/dobę. U królików kladrybina wykazuje działanie teratogenne w dawkach wynoszących 3,0 mg/kg/dobę (podawanych między 7. a 19. dniem ciąży). Po tej dawce obserwowano ciężkie anomalie rozwojowe kończyn oraz znaczne zmniejszenie średniej masy ciała płodów. Obserwowano zmniejszone kostnienie po dawkach 1,0 mg/kg/dobę.

Działanie rakotwórcze/mutagenne

Nie prowadzono długookresowych badań na zwierzętach, oceniających potencjalne własności rakotwórcze kladrybiny. Na podstawie dostępnych danych nie można ocenić ryzyka działania rakotwórczego u ludzi.

Kladrybina jest cytotoksycznym produktem leczniczym wykazującym działanie mutagenne dla hodowli komórek ssaków. Kladrybina włączana jest do łańcuchów DNA i hamuje syntezę oraz naprawę DNA. Działanie kladrybiny powoduje fragmentację DNA i śmierć zarówno różnych komórek normalnych, jak i białaczkowych, a także linii komórkowych przy stężeniach wynoszących od 5 nmol do 20 μ mol.

Płodność

Nie badano dotychczas wpływu kladrybiny na płodność zwierząt. Jednak badanie toksyczności przeprowadzone na małpach cynomolgus wykazało, że kladrybina hamuje dojrzewanie komórek szybko dzielących się, włącznie z komórkami jąder. Działanie na płodność ludzi nie jest znane. Należy się spodziewać, że leki przeciwnowotworowe, takie jak kladrybina, działające na DNA, RNA i syntezę białek, mogą wywierać niepożądane działania na gametogenezę u ludzi (patrz punkty 4.4 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Kwas solny (do dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu LITAK nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile otwarcie nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. W przypadku gdy produkt nie jest użyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania podczas użycia odpowiedzialny jest użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana typu I o pojemności 10 ml z korkiem gumowym (z gumy bromobutyłowej) oraz zdejmowanym wieczkiem aluminiowym.

Opakowania zawierające 1 lub 5 fiolek, po 5 ml roztworu każda. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać procedur właściwego obchodzenia się i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Postępowanie z cytotoksycznymi produktami leczniczymi powoduje konieczność zachowania ostrożności. Kobiety ciężarne powinny unikać kontaktu z lekiem. W przypadku postępowania z produktem LITAK (oraz podawania go) zalecane jest używanie rękawiczek jednorazowych i ubrań ochronnych. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu LITAK ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast spłukać daną powierzchnię dużą ilością wody.

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek i zmian barwy.

Fiolki są przeznaczone tylko do jednokrotnego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/275/001
EU/1/04/275/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14/04/2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/03/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO KARTONOWE (OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE JEDNĄ FIOŁKĘ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LITAK 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Kladrybina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg kladrybiny.
10 mg/5 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), kwas solny (do dostosowania pH) i wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka zawierająca 5 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny. Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania leku do stosowania (patrz ulotka)

Wyłącznie do jednorazowego użycia

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/275/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO KARTONOWE (OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE PIĘĆ FIOLEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LITAK 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Kladrybina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg kladrybiny.
10 mg/5 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), kwas solny (do dostosowania pH) i wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 fiolek zawierających po 5 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI SĄ KONIECZNE

Lek cytotoksyczny. Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania leku do stosowania (patrz ulotka)

Wyłącznie do jednorazowego użycia

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/275/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LITAK 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Kladrybina
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

10 mg/5 ml

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

LITAK 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań Kladrybina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LITAK i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LITAK
3. Jak stosować lek LITAK
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LITAK
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LITAK i w jakim celu się go stosuje

LITAK zawiera substancję czynną kladrybinę. Kladrybina jest substancją cytostatyczną. Wpływa na rozwój nowotworowych (rakowych) białych krwinek, które mają znaczenie w białaczce włochatokomórkowej. LITAK jest stosowany do leczenia tej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LITAK

Kiedy nie stosować leku LITAK

- jeśli pacjent ma uczulenie na kladrybinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku LITAK (wymienionych w punkcie 6),
- w ciąży i w okresie karmienia piersią,
- u pacjentów w wieku poniżej 18 lat,
- u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby,
- po stosowaniu innych leków mających wpływ na produkcję komórek krwi w szpiku kostnym (mielosupresja).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LITAK należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeżeli w dowolnym momencie w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu u pacjenta wystąpią wymienione niżej objawy, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:** niewyraźne widzenie, utrata wzroku lub podwójne widzenie, trudności z mówieniem, osłabienie ręki lub nogi, zmiana sposobu chodzenia lub zaburzenia równowagi, utrzymujące się drętwienie, osłabienie lub utrata czucia, utrata pamięci lub uczucie splątania. One wszystkie mogą być objawami **ciężkiej i mogącej zakończyć się śmiercią choroby mózgu**, zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. PML).

Jeżeli objawy te występowały u pacjenta przed leczeniem kladrybiną, **należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach tych objawów.**

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości:

- problemy z wątrobą lub nerkami
- **zakażenia**
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie, należy je leczyć przed rozpoczęciem stosowania leku LITAK.
 - jeśli podczas leczenia lekiem LITAK pacjent zaobserwuje objawy zakażenia (takie jak objawy grypopodobne), należy natychmiast poinformować lekarza.
- gorączka,

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem LITAK pacjent będzie miał regularnie wykonywane badania kontrolne krwi, aby upewnić się, że kontynuacja leczenia jest bezpieczna. Lekarz może zdecydować o konieczności przetoczenia krwi w celu poprawy poziomu krwinek. Ponadto będzie kontrolowana czynność wątroby i nerek.

Mężczyźni planujący poczęcie dziecka powinni poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem LITAK. Nie należy planować poczęcia dziecka w trakcie leczenia i do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem LITAK. Lekarz może udzielić porady dotyczącej możliwości przechowywania nasienia w stanie głęboko zamrożonym (kriokonserwacja).

Lek LITAK a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty. W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje leki zawierające:

- kortykosteroidy, zwykle stosowane do leczenia stanu zapalnego
- leki przeciwwirusowe, stosowane do leczenia infekcji wirusowych

Nie wolno stosować leku LITAK z innymi lekami wpływającymi na produkcję komórek krwi w szpiku kostnym (mielosupresja).

Ciąża i karmienie piersią

Leku LITAK nie wolno stosować w okresie ciąży. Należy stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez przynajmniej sześć miesięcy po ostatniej dawce leku LITAK. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia należy natychmiast poinformować lekarza.

Nie wolno karmić piersią w czasie leczenia lekiem LITAK i przez przynajmniej sześć miesięcy po ostatniej dawce leku LITAK.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

LITAK wpływa silnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia senności, co może wystąpić z powodu małej liczby czerwonych krwinek spowodowanej leczeniem lekiem LITAK, lub zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek LITAK

Lek LITAK należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz obliczy właściwe dawkowanie według masy ciała pacjenta i udzieli szczegółowych wyjaśnień na temat schematu leczenia. Zalecana dawka dobową to 0,14 mg na kilogram masy ciała przez pięć kolejnych dni (pojedynczy cykl leczenia).

LITAK musi być wstrzykiwany pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Jeśli pacjent samodzielnie wstrzykuje lek LITAK, konieczne jest najpierw odpowiednie przeszkolenie przez lekarza lub pielęgniarkę. Szczegółowe instrukcje wstrzykiwania znajdują się na końcu ulotki.

Pacjent może również otrzymać dodatkowy lek zawierający substancję czynną allopurinol w celu zmniejszenia nadmiaru kwasu moczowego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LITAK

W przypadku wstrzyknięcia nieprawidłowej dawki należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku LITAK

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, LITAK może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem LITAK u pacjenta wystąpi którakolwiek z poniższych sytuacji:

- jakiegokolwiek objawy zakażenia (takie jak objawy grypopodobne)
- gorączka

Nie można wykluczyć powtórnego wystąpienia choroby nowotworowej (raka). Oznacza to, że ryzyko rozwoju u pacjenta choroby nowotworowej w przyszłości jest nieznacznie większe niż w przypadku zdrowych osób. To nieznacznie podwyższone ryzyko może być spowodowane białaczką włochatokomórkową lub terapiami stosowanymi do leczenia choroby, w tym terapią lekiem LITAK.

Mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób)

- Zakażenia.
- Gorączka.
- Mała liczba niektórych białych krwinek (neutrofili i limfocytów) i płytek krwi w badaniach krwi.
- Mała liczba czerwonych krwinek, mogąca prowadzić do niedokrwistości z takimi objawami jak zmęczenie i senność.
- Obniżona czynność układu odpornościowego pacjenta.
- Ból głowy, zawroty głowy.
- Nieprawidłowe odgłosy oddechowe, nieprawidłowe odgłosy osłuchowe, kaszel.
- Nudności, wymioty, zaparcie i biegunka.
- Wykwity skórne (wysypka), obrzęk, zaczerwienienie i bolesność wokół miejsca wstrzyknięcia, pocenie. Reakcje skórne są najczęściej łagodne do umiarkowanych i zazwyczaj ustępują w przeciągu kilku dni.
- Zmęczenie, dreszcze, zmniejszone łaknienie.
- Osłabienie.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- Powtórne wystąpienie choroby nowotworowej (raka).
- Mała liczba płytek krwi, mogąca powodować nietypowe krwawienia (na przykład z nosa lub ze skóry).
- Bezsenność, lęk.
- Zwiększona częstość akcji serca, nieprawidłowy ton serca, niskie ciśnienie krwi, zmniejszony dopływ krwi do mięśnia sercowego.
- Dusznność, obrzęk w tkance płucnej spowodowany zakażeniem, zapalenie jamy ustnej i języka.
- Ból brzucha i nadmierna ilość gazów w żołądku lub jelitach, najczęściej łagodne zwiększenie wartości wskaźników laboratoryjnych czynności wątroby (bilirubiny, aminotransferaz), powracające do wartości normalnych po zakończeniu leczenia.
- Świąd, swędzące wykwity skórne (pokrzywka), zaczerwienienie skóry oraz ból skórny.
- Opuchlizna tkanek (obrzęk), złe samopoczucie, ból (ból mięśni, ból stawów i ból kości).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- Anemia spowodowana zniszczeniem krwinek czerwonych.
- Senność, drętwienie i mrowienie skóry, osłabienie/słabość, bezczynność, zaburzenia ze strony nerwów obwodowych, splątanie, zaburzenia koordynacji ruchowej.
- Zapalenie oczu.
- Ból gardła.
- Zapalenie żyły.
- Duży spadek wagi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1 000 osób)

- Obniżona czynność wątroby.
- Obniżona czynność nerek.
- Powikłania spowodowane leczeniem przeciwnowotworowym z powodu rozpadu komórek nowotworowych.
- Reakcja odrzucenia transfuzji krwi.
- Zwiększona liczba określonych białych krwinek (eozynofili).
- Udar.
- Zaburzenia połykania i mowy.
- Niewydolność serca.
- Nieprawidłowy rytm pracy serca.
- Niezdolność serca do utrzymania odpowiedniego krążenia krwi.
- Niedrożność jelit.
- Ciężkie reakcje alergiczne skórne (zespół Stevens-Johnsona lub zespół Lyella).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób)

- Depresja, atak padaczkowy.
- Obrzęk powieki.
- Zakrzepy w płucach.
- Zapalenie pęcherzyka żółciowego.
- Obniżona czynność narządów spowodowana dużą ilością pewnej substancji wytwarzanej przez organizm (glikoproteiny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LITAK

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Nie stosować leku LITAK po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i na kartoniku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile otwarcie nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. W przypadku gdy produkt nie jest użyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania podczas użycia odpowiedzialny jest użytkownik.

Nie stosować leku LITAK, jeśli zauważy się, że fiolka jest uszkodzona lub że roztwór nie jest przezroczysty lub zawiera jakiegokolwiek cząstki stałe.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LITAK

- Substancją czynną leku jest kladrybina. Każdy ml roztworu zawiera 2 mg kladrybiny. Każda fiolka zawiera 10 mg kladrybiny w 5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), kwas solny (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LITAK i co zawiera opakowanie

Lek LITAK jest dostępny w fiolkach szklanych zawierających 5 ml przejrzystego, bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie po 1 lub 5 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJE WSTRZYKIWANIA

Punkt ten zawiera instrukcje podawania zastrzyków leku LITAK. Jest istotne, aby nie przystępować do podawania sobie zastrzyków leku bez uprzedniego otrzymania instrukcji od lekarza lub pielęgniarki. Lekarz poinformuje pacjenta, jaka ilość leku LITAK jest potrzebna oraz jak często i kiedy należy wstrzykiwać lek LITAK. Lek LITAK należy wstrzykiwać do tkanki pod skórą (wstrzyknięcie podskórne). W razie wątpliwości dotyczących sposobu podawania zastrzyków, należy poprosić o pomoc lekarza lub pielęgniarkę.

LITAK jest lekiem cytotoksycznym i z tego powodu należy obchodzić się z nim ostrożnie. Jeśli lek LITAK nie jest samodzielnie wstrzykiwany przez pacjenta, zalecane jest używanie rękawiczek jednorazowych i ubrań ochronnych podczas przygotowywania leku LITAK do podania i jego podawania. Jeśli dojdzie do kontaktu leku LITAK ze skórą lub oczami, należy natychmiast spłukać daną powierzchnię dużą ilością wody. Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekiem LITAK.

Co jest potrzebne do wykonania wstrzyknięcia?

Do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia podskórnego potrzebne są:

- jedna fiolka leku LITAK (lub dwie fiolki, jeśli trzeba wstrzyknąć więcej niż 5 ml leku). Nie stosować uszkodzonych fiolek lub jeśli roztwór nie jest przejrzysty lub zawiera jakiegokolwiek cząstki stałe.
- jedna jałowa strzykawka (np. strzykawka LUER o pojemności 10 ml),
- jedna jałowa igła iniekcyjna (np. 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4"),
- gaziki nawilżone alkoholem,
- pojemnik odporny na przekłucie, służący do bezpiecznego wyrzucania zużytych strzykawek.

Co należy zrobić przed podaniem sobie wstrzyknięcia podskórnego leku LITAK?

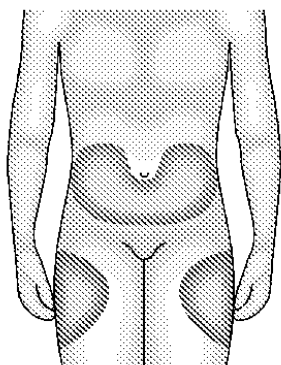
1. Przed wstrzyknięciem pozostawić lek LITAK do ogrzania do temperatury pokojowej.
2. Dokładnie umyć ręce.
3. Znaleźć wygodne i dobrze oświetlone miejsce, umieścić wszystkie potrzebne przedmioty w zasięgu ręki.

Jak przygotować wstrzyknięcie?

Przed wstrzyknięciem leku LITAK należy wykonać następujące czynności:

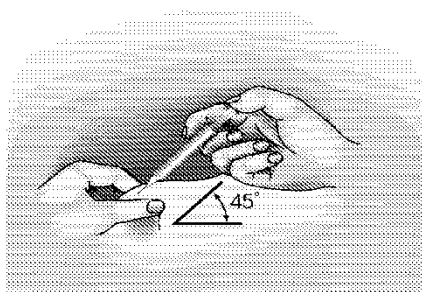
1. Usunąć z fiolki z lekiem LITAK czerwone wieczko zabezpieczające. Nie usuwać gumowego korka fiolki. Przetrzeć gumowy korek fiolki gazikiem zwilżonym alkoholem (spirytusem). Wyjąć z opakowania strzykawkę nie dotykając palcami końcówki strzykawki. Wyjąć z opakowania igłę iniekcyjną i mocno wcisnąć ją na końcówkę strzykawki. Usunąć osłonkę, nie dotykając palcami igły.
2. Przebić igłą przez korek gumowy fiolki i odwrócić fiolkę (razem ze strzykawką) do góry dnem. Sprawdzić, czy koniec igły znajduje się w roztworze.
3. Pobrać do strzykawki odpowiednią objętość leku LITAK pociągając tłoczek (lekarz udzieli informacji, ile mililitrów leku LITAK należy podać).
4. Wyjąć igłę z fiolki.
5. Sprawdzić, czy w strzykawce nie pozostało powietrze (skierować igłę do góry i wycisnąć powietrze).
6. Upewnić się, że pobrano właściwą objętość.
7. Wstrzyknąć bez zbędnej zwłoki.

Gdzie należy wykonywać wstrzyknięcia?



Pokazano najwłaściwsze miejsca do samodzielnego podawania zastrzyków: górna okolica ud oraz brzuch, z wyjątkiem okolicy wokół pępka. Jeśli zastrzyk podaje druga osoba, można także włożyć się w zewnętrzną stronę ramion lub pośladków.

Jak wykonać wstrzyknięcie?



1. Zdezynfekować skórę używając gazika zwilżonego alkoholem (spirytusem), odczekać do wyschnięcia, chwycić fałd skóry kciukiem i palcem wskazującym, ale nie ścisnąć.
2. Wbić całkowicie igłę w skórę pod kątem około 45°, jak pokazano na rysunku.
3. Najpierw lekko pociągnąć tłoczek, aby sprawdzić, czy nie przekłuto naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawkę widać krew, należy wyjąć igłę i wbić ją w inne miejsce.
4. Wstrzykiwać płyn powoli i równomiernie przez około jedną minutę, przez cały czas lekko przytrzymując palcami fałd skóry.
5. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę.
6. Wyrzucić zużytą strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucie. Do każdego zastrzyku należy używać nowej strzykawki i igły iniekcyjnej. Fiolki są przeznaczone tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie nieużyte resztki leku należy zwrócić lekarzowi lub farmaceutce w celu dokonania właściwego zniszczenia.

Niszczenie zużytych strzykawek

Zużyte strzykawki należy wyrzucać do pojemnika odpornego na przekłucie i przechowywać go w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Niszczyć pojemnik odporny na przekłucie w sposób zalecony przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Nie wyrzucać zużytych strzykawek do kosza ze zwykłymi odpadami z gospodarstwa domowego.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kładrybiny (oprócz produktów ze wskazaniem do stosowania w stwardnieniu rozsianym), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących przenikania kładrybiny do mleka ludzkiego, pochodzących z piśmiennictwa, PRAC uważa, że przenikanie kładrybiny do mleka ludzkiego jest przynajmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających kładrybinę (oprócz produktów ze wskazaniem do stosowania w stwardnieniu rozsianym).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kładrybiny (oprócz produktów ze wskazaniem do stosowania w stwardnieniu rozsianym) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kładrybinę (oprócz produktów ze wskazaniem do stosowania w stwardnieniu rozsianym) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.